



TITLE:

転移性尿路上皮癌に対する Gemcitabine＋Cisplatin (GC)および Gemcitabine＋Carboplatin (GCarbo)の検討

AUTHOR(S):

住吉, 崇幸; 松本, 敬優; 宇都宮, 紀明; 清川, 岳彦; 六車, 光英; 川喜田, 睦司

CITATION:

住吉, 崇幸 ...[et al]. 転移性尿路上皮癌に対するGemcitabine＋Cisplatin (GC)およびGemcitabine＋Carboplatin (GCarbo)の検討. 泌尿器科紀要 2013, 59(1): 1-6

ISSUE DATE:

2013-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/169788>

RIGHT:

許諾条件により本文は2014-02-01に公開

転移性尿路上皮癌に対する Gemcitabine + Cisplatin (GC) および Gemcitabine + Carboplatin (GCarbo) の検討

住吉 崇幸*, 松本 敬優, 宇都宮紀明
清川 岳彦, 六車 光英, 川喜田睦司
神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科

GEMCITABINE AND CISPLATIN (GC) OR GEMCITABINE AND CARBOPLATIN (GCARBO) IN PATIENTS WITH METASTATIC UROTHELIAL CANCER

Takayuki SUMIYOSHI, Keiyu MATSUMOTO, Noriaki UTSUNOMIYA,
Takehiko SEGAWA, Koei MUGURUMA and Mutsushi KAWAKITA
The Department of Urology, Kobe City Medical Center General Hospital

Twenty-four patients with metastatic urothelial carcinoma of bladder (11) and upper urinary tract (13) received gemcitabine 1,000 mg/m² on days 1, 8, and 15, and cisplatin 70 mg/m² (GC) or carboplatin area under the serum concentration-time curve (AUC) 5 (GCarbo) on day 2, every 28 days. One to 13 chemotherapy cycles (median number, 4) per patient were administered. Three patients (12.5%) achieved a complete response (CR) and 9 (37.5%) a partial response (PR). Six patients (25%) experienced no change (NC) and six patients (25%) progressive disease (PD). The overall response rate (CR + PR) of GC (57.9%) was greater than that of GCarbo (20%), but the difference was not statistically significant ($p = 0.13$). At a median follow-up of 14.7 months, the median time to progression was 4.6 months (range, 0.9–34.7), and the median overall survival 12.3 months (range, 2.1–46.4). Grade 3 and 4 leukocytopenia occurred in 15 patients (53.6%) and grade 3 and 4 thrombocytopenia in 16 (57.1%). Gemcitabine could be administered on both day 8 and day 15 only in 43 (34.7%) of the total 114 courses because of hematological toxicity. Gemcitabine chemotherapy combined with cisplatin or carboplatin is effective in the management of metastatic urothelial cancer. High hematological toxicity was observed and caused high omission rates of gemcitabine on day 8 and/or day 15.

(Hinyokika Kiyo 59 : 1-6, 2013)

Key words : Metastatic urothelial cancer, Gemcitabine, Cisplatin, Carboplatin

緒 言

全身化学療法は転移性尿路上皮癌患者に有効な治療法である。1989年に Sternberg らが methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin を併用した MVAC 療法を報告して以来、これが標準的なレジメンとして確立された¹⁾。しかし平均生存期間が約12~14カ月と決して満足できる成績とは言えず、また口内炎、骨髄抑制、発熱性好中球減少症などの重篤な有害事象も認められた^{2~4)}。したがって MVAC 療法より有効性が高い、または有害事象が少ない抗癌剤やレジメンが検討されるようになった。

2000年に von der Maase らが gemcitabine と cisplatin を併用した GC 療法と MVAC 療法を比較した試験を報告し、GC 療法は MVAC 療法と同等の有効性を持ちつつ有害事象が有意に少ないことを示した⁵⁾。また

cisplatin は有害事象として腎機能障害を認め、腎機能が悪い症例では cisplatin を減量して投与するか、または同じ白金化合物である carboplatin への変更が妥当とされている⁶⁾。

本邦でも近年 GC 療法が普及してきたが、報告例は少ない^{7,8)}。現在当院では転移性尿路上皮癌に対して GC 療法、または腎機能が悪い症例では gemcitabine と carboplatin を併用した GCarbo 療法を施行している。今回当院で施行した GC/GCarbo 療法の有効性および有害事象について retrospective に検討したので報告する。

対 象 と 方 法

当院では2006年11月から GC/GCarbo 療法を開始した。当初は転移病変に対して MVAC 療法が効果を認めなかった場合に二次療法として施行していた。2009年1月からは MVAC 療法に代わって一次療法として施行開始した。

* 現 : 大阪赤十字病院泌尿器科

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	
No of patients	24
Male : female	20 : 4
Median age (range)	68.5 (54-80)
WHO performance status	
0	21
1	2
3	1
Primary site	
Bladder	11
Renal pelvis/Ureter	13
TNM classification of metastases	
M0	15
M1	9
Operation for primary site	
Yes	13
No	11
Tumor grade	
Grade 2	4
Grade 3	17
Grade X	3
No of metastasis	
1	8
2 or more	16
Metastatic site	
Lymph node	17
Lung	9
Liver	7
Bone	6
Others	4
Prior chemotherapy	
Yes	12
1st line	4
2nd line	8
No	12
Cisplatin/Carboplatin	
Cisplatin	19
Carboplatin	5

2010年12月までに転移性尿路上皮癌患者24例（男20例，女4例）に GC/GCarbo 療法を全114コース，中央値4コース（1～13コース）施行した。患者背景を Table 1 に示す。GC/GCarbo 療法開始時の年齢は中央値68.5歳（54～80歳）だった。膀胱原発が11例，腎盂尿管原発が13例で，原発巣の根治手術を13例に施行した。転移数は単発が8例，2個以上が16例だった。主な転移部位は，リンパ節が17例，肺が9例，肝が7例，骨が6例だった。化学療法を以前に受けたことがある患者は12例で，主に MVAC 療法が施行されていた。そのうち転移病変に対して最初に施行した化学療法が PD となり，GC/GCarbo 療法を二次療法として施行したのは4例だった。

投与スケジュールは1コース28日周期とした。Gemcitabine は 1,000 mg/m² を day 1, 8, 15 に投与した。Cisplatin は 70 mg/m² を day 2 に投与することにしたが，クレアチニンクリアランス (Ccr) が 50～60 ml/min のときは投与量を75%に減量し，50 ml/min 以下のときは carboplatin AUC 5 の投与に変更した。Ccr は24時間蓄尿した後，“尿中クレアチニン (mg/dl) × 尿量 (ml/min) / 血清クレアチニン (mg/dl)” の計算式を用いて求めた。本研究で cisplatin を100% dose で投与できたのは17例，75% dose で投与したのは2例，carboplatin に変更したのは5例だった。

GC/GCarbo 療法に伴う嘔気，食欲不振などの非血液毒性の有害事象には補液や制吐剤などの対症療法を施行した。白血球 2,000/μl 以下（好中球 1,000/μl 以下）または血小板 7.0 × 10⁴/μl 以下の場合，day 8, 15 の gemcitabine は投与中止とした。白血球 1,000/μl 以下（好中球 500/μl 以下）の場合は G-CSF 製剤を投与し，Hb 6.0 g/dl 以下や血小板 2.0 × 10⁴/μl 以下の場合はそれぞれ輸血を施行した。

GC/GCarbo 療法の効果は2コース目以降の画像検査にて判定した。現在は RECIST にしたがって判定することが多いが，当時は WHO 基準を使用していたため本研究の効果判定もこれに従った⁹⁾。評価可能病変が完全に消失した場合は complete response (CR)，50%以上縮小した場合は partial response (PR)，25%以上増大または新病変が出現した場合は progression disease (PD)，その他は no change (NC) と定義した。病変が複数認められる場合は病変ごとに効果を判定し，すべて CR ならば CR，すべて PR または CR + PR の数が NC の数以上ならば PR，1つでも PD があれば PD，それ以外は NC と定義した。また CR と PR の合計を overall response rate (OR) と定義した。有害事象については，CTCAE version 4.0 に従い，発生頻度および程度をそれぞれ検討した¹⁰⁾。

GC/GCarbo 療法は PD になるまでか重篤な有害事象が出現するまで継続した。投与間隔は28日間ごととしたが，CR 例や PR の中でも著効した例ではいったん休薬し，経過観察中に病変が増大した場合や新たに転移が出現した場合は治療を再開した。また GC/GCarbo 療法の中止後，二次療法として MVAC 療法（受けたことがない症例のみ）や gemcitabine と docetaxel を併用したレジメンを一部の症例で施行した。

GC/GCarbo 療法の効果は全体および転移部位別に検討した。さらに原発巣別，一次治療/二次治療別，cisplatin/carboplatin 別にグループを分け，それぞれで効果を比較し，OR はカイ二乗検定を用いて有意差を検討した。生存期間は GC/GCarbo 療法の開始日から死亡日または最後に生存を確認した日までとし，生存期間に影響を起こす危険因子を推定した。単変量解析

には log-rank 検定を用い, さらに Cox 比例ハザードモデルにて多変量解析を施行した. また多変量解析で推定した危険因子について, 生存率の群間比較に Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を求めた. 統計学的有意は $p < 0.05$ と定義した.

結 果

GC/GCarbo 療法の効果は, OR が 12 例 (50%) で, うち CR が 3 例 (12.5%), PR が 9 例 (37.5%) だった. 一方 NC は 6 例 (25%), PD は 6 例 (25%) だった. 観察期間中央値 14.7 カ月のうち, 非増悪期間および生存期間はそれぞれ中央値 4.6 カ月 (0.9~34.7

カ月), 12.3 カ月 (2.1~46.4 カ月) だった.

転移部位別の効果を示す (Table 2). リンパ節転移は OR が 58.8% と良好だったのに対し, 肝転移と骨転移はそれぞれ 28.6, 16.7% と効果不良だった. しかしリンパ節転移と肝転移, リンパ節転移と骨転移の間で OR に統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.178, 0.127$).

原発巣別, 一次治療/二次治療別, cisplatin/carboplatin 別にグループを分け, 効果を比較した (Table 3). 膀胱原発群, 一次治療群, cisplatin 群でそれぞれ OR が良好な傾向を示したが, すべて統計学的に有意差は認められなかった ($p = 0.22, 0.27, 0.13$).

生存期間に影響する危険因子について検討した結果を Table 4 に示す. 単変量解析では, 肝または骨に転移を認める場合, 治療効果が NC/PD の場合で生存期間が有意に短かった ($p = 0.03, 0.001$). これらの因子で多変量解析したところ, NC/PD のみが危険因子となった ($p = 0.02$). Fig. 1 に CR/PR と NC/PD に分けた生存曲線を示す. 病変が複数認められる場合は WHO 基準にしたがって効果を総合的に判定し CR/

Table 2. Response according to disease site

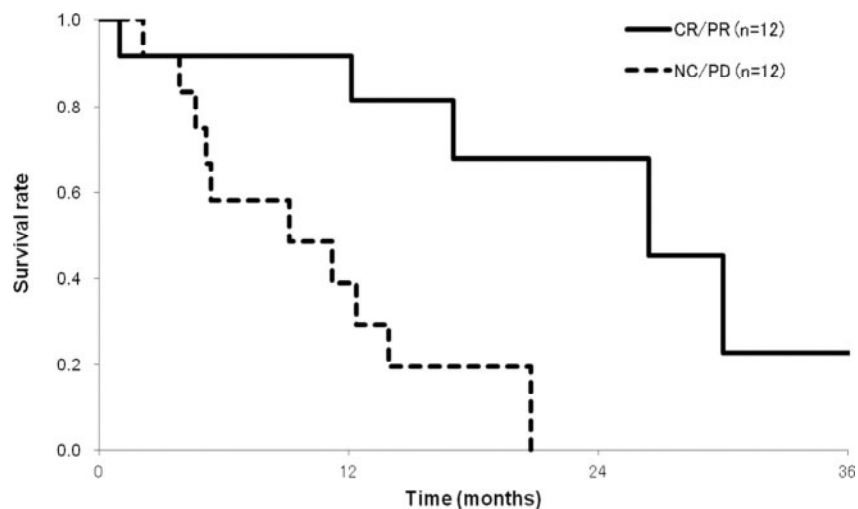
	CR	PR	NC	PD	Total
Lymph node	6 (35.3)	4 (23.5)	5 (29.4)	2 (11.8)	17 (100)
Lung		4 (44.4)	2 (22.2)	3 (33.3)	9 (100)
Liver		2 (28.6)	4 (57.1)	1 (14.3)	7 (100)
Bone		1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50)	6 (100)

Table 3. Response according to primary site, 1st line or 2nd line, and cisplatin or carboplatin

	n	CR (%)	PR (%)	NC (%)	PD (%)	OR (%)	P
Primary site							
Bladder	11	2 (18.2)	5 (45.5)	2 (18.2)	2 (18.2)	7 (63.6)	0.22
Renal pelvis/Ureter	13	1 (7.7)	4 (30.8)	4 (30.8)	4 (30.8)	5 (38.5)	
1st line/2nd line							
1st line	20	3 (15)	8 (40)	4 (20)	5 (25)	11 (55)	0.27
2nd line	4		1 (25)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	
Cisplatin/Carboplatin							
Cisplatin	19	2 (10.5)	9 (47.4)	5 (26.3)	3 (15.8)	11 (57.9)	0.13
Carboplatin	5	1 (20)		1 (20)	3 (60)	1 (20)	

Table 4. Univariate and multivariate analysis of predictive factors associated with overall survival

Factor	Category	Univariate (log-rank)	Multivariate
Age	≥ 70 ≤ 69	0.4	
Primary site	Bladder Upper urinary tract	0.57	
No of metastasis	1 ≥ 2	0.99	
1st line/2nd line	1st 2nd	0.97	
Cisplatin/Carboplatin	Cisplatin Carboplatin	0.65	
Liver or bone metastasis	No Yes	0.03	0.87
Response of GC/GCarbo	PR/CR NC/PD	0.001	0.02



CR/PR group : 26.4months (median), NC/PD group : 9.1months (median)
Log-rank P = 0.001

Fig. 1. Overall survival according to response of GC/GCarbo.

Table 5. Adverse events of GC/GCarbo

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Transfusion	GCSF
Mucositis	0	0	0	0		
Anorexia	4	1	6	0		
Nausea/Vomitting	5	3	0	0		
Diarrhea	2	0	1	0		
Neuropathy	1	0	0	0		
Renal dysfunction	8	0	0	0		
Leukocytopenia	3	6	12	1		11
Anemia	3	12	5	2	3	
Thrombocytopenia	3	6	6	8	6	

PR と NC/PD に分けた。生存期間中央値は CR/PR で26.4カ月に対して NC/PD で9.1カ月と有意差を認めた ($p=0.001$)。

GC/GCarbo 療法の有害事象を示す (Table 5)。非血液毒性の有害事象は、grade 3 の食欲不振が6例、grade 3 の下痢が1例に認められたものの、口内炎や grade 3/4 の嘔気/嘔吐は1例も認められなかった。腎機能も grade 1 の障害が8例に認められたが、それにより cisplatin を減量することや carboplatin へ変更することはなかった。一方血液毒性の有害事象は、grade 3/4 の白血球減少、血小板減少、貧血がそれぞれ13例 (54.2%)、14例 (58.3%)、7例 (29.2%) に認められた。白血球減少に対して GCSF を11例に投与し、血小板減少および貧血に対してはそれぞれ6例、3例に輸血を施行した。Grade 3/4 の白血球減少を認めた症例のうち、2例に発熱性好中球減少症を認めた。また3例で血液毒性が原因で cisplatin を70～80%に減量した。

Grade 3/4 の白血球減少および血小板減少により gemcitabine を予定通り全コース投与できた症例は1

Table 6. Omission rate of gemcitabine on day 8 and 15

	No of courses (%)
No omission	37 (32.5)
Day 8 omission	10 (8.8)
Day 15 omission	58 (50.9)
Day 8 and 15 omission	9 (7.99)
Total	114 (100)

例も認めなかった。コース別に gemcitabine の投与状況を検討したところ (Table 6)、day 8 と day 15 を両日ともに投与できたのは37コース (32.5%) のみで、約60%はどちらかを中止していた (多くは day 15 を中止)。また gemcitabine の dose intensity (DI ; 予定投与量に対し実際投与した量の割合) を検討したところ、66.7%だった。

考 察

全身化学療法は転移性尿路上皮癌に有効な治療法である。これまでは2つのランダム化試験で有用性が示

された MVAC 療法が唯一標準的なレジメンとして確立していた²⁻⁴⁾。しかし 6 年非再発率は 3.7% のみであり, 平均生存期間も約 12~14 カ月と決して満足できる成績ではなかった²⁻⁴⁾。また好中球減少症やそれによる発熱・敗血症, 飲食が困難になるほどの口内炎, 嘔気や嘔吐, 腎機能障害などの重篤な有害事象が出現することがあり, MVAC 療法に関連した死も 3~4% 認められた^{1,2)}。したがって MVAC 療法より有効性が高い, もしくは有害事象が少ない抗癌剤が検討されるようになった。Gemcitabine と cisplatin が互いに相乗効果を持つという点から¹¹⁾, GC 療法が施行され始め, 2000 年に von der Maase らが GC 療法と MVAC 療法のランダム化試験を報告した⁵⁾。OR は MVAC 療法で 49.4%, GC 療法で 45.7%, 生存期間は MVAC 療法で 14.8 カ月, GC 療法で 13.8 カ月とほぼ同等だったが, 重篤な口内炎, 好中球減少やそれによる発熱・敗血症などの有害事象の発症頻度が GC 療法で有意に少なかった。現在 GC 療法は MVAC 療法と比較して同等の効果を持つ, より安全なレジメンとして認められ, 欧米のガイドラインで一次療法として推奨されている^{6,12)}。

GC/GCarbo 療法を施行したのが一次療法または二次治療なのかによって有効性に差があるかどうかを検討した。効果および生存期間ともに有意差を認めず同等の成績だった。しかし一次治療が 20 例, 二次療法が 4 例と症例数に偏りがあったため, 本研究だけでは GC/GCarbo 療法を二次治療として施行しても一次療法と同等の有効性が得られるという結論に至らなかった。

Cisplatin と carboplatin で効果に差を認めるのかも検討した。Carboplatin は cisplatin と同じ白金化合物であるが, cisplatin より腎毒性が軽減されているため腎機能が悪い症例でも投与することができる。尿路上皮癌に対して carboplatin で構成されたレジメンの治療成績がいくつか報告されているが, 腎機能が良好な症例では一般的に有効性は cisplatin で構成されたレジメンより不良である¹³⁻¹⁶⁾。しかし EORTC study

30986 で Ccr が 30~60 ml/min の腎機能が悪い症例に対して gemcitabine と carboplatin の併用療法を検討したところ, OR は 42% と比較的良好だった¹⁷⁾。したがって腎機能が悪い症例 (Ccr 50~60 ml/min 以下) では cisplatin を減量して投与するか, 代わりに carboplatin に変更することが妥当とされている⁶⁾。本研究では cisplatin を投与したグループの OR が 57.9% だったのに対して, carboplatin を投与したグループは 20% と, 統計学的な有意差は認めなかったが carboplatin の OR が低い傾向を示した。しかし症例数が少なく偏りがあるため, cisplatin と carboplatin の優劣について正確な判断は困難だった。

GC 療法に関する報告例を本研究とともに示す (Table 7)^{5,7,18-21)}。有効性や血液毒性 (grade 3/4 の白血球減少および血小板減少) は他の報告例と比較して同等であった。しかし gemcitabine の DI が 66.7% と低く, 日本人ではこれまで報告されているスケジュールでは化学療法を完遂することは困難である。したがって日本人に適したスケジュールに変更することが妥当と考えられる。これまで GC 療法のスケジュールについて検討した報告として, Als らは 21 日周期 (gemcitabine を day 1, 8 に投与) と 28 日周期 (gemcitabine を day 1, 8, 15 に投与) で有効性と有害事象を比較した¹⁸⁾。彼らは両群間でほぼ同等の有効性を示しつつ, 血液毒性の有害事象が 21 日周期で有意に低下し投薬コンプライアンスが良好だったと報告している。当院でも今回の結果より今後スケジュール変更例として 1 コース 21 日周期で gemcitabine を day 1 と day 8 に投与する方法や 1 コース 28 日周期のままで gemcitabine を day 1 と day 8 または day 15 に投与する方法を検討する予定である。

結 語

今回当院での転移性尿路上皮癌に対する GC/GCarbo 療法の治療成績を報告した。全体的に良好な有効性を示し, OR を認めた症例のみが有意に生存期間を延長した。非血液毒性の有害事象は比較的軽度

Table 7. Summary for GC (the present study includes GCarbo)

	n	OR/CR (%)	Median survival (months)	Grade 3-4 leukocytopenia (%)	Grade 3-4 thrombocytopenia (%)	Relative DI GEM (%)
von der Maase ⁵⁾	203	49/21	13.8	71	57	80
Als AB ¹⁸⁾	61	55/22	14.7	77	72	76.9
Lorusso ¹⁹⁾	54	48/15	12.5	39	20	
Kaufman ²⁰⁾	46	41/22	14.3	63	60	
Moore ²¹⁾	31	57/21	13.2	39	55	69
Ozawa ⁷⁾	55	64/13	13.2	33	44	
Present study	24	50/13	12.3	54.2	58.3	66.7

OR: overall response, CR: complete response, DI: dose intensity, GEM: gemcitabine.

だったが, grade 3/4 の白血球減少や血小板減少を半数以上に認め, 多くの症例で day 8 および day 15 の gemcitabine が投与できなかった。

文 献

- 1) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* **64**: 2448-2458, 1989
- 2) Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al.: A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* **10**: 1066-1073, 1992
- 3) Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al.: A Prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* **8**: 1050-1055, 1990
- 4) Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, et al.: Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* **15**: 2564-2569, 1997
- 5) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* **18**: 3068-3077, 2000
- 6) Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al.: The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* **55**: 815-825, 2009
- 7) Ozawa A, Tanji N, Ochi T, et al.: Gemcitabine and cisplatin for advanced urothelial carcinomas: the Ehime University Hospital experience. *Int J Clin Oncol* **12**: 279-283, 2007
- 8) Tanji N, Ozawa A, Miura N, et al.: Long-term results of combined chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for metastatic urothelial carcinomas. *Int J Clin Oncol* **15**: 369-375, 2010
- 9) World Health Organization (1979) WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO, Geneva
- 10) 日本臨床腫瘍グループ (JCOG): 有害事象共通用語基準 v 4.0 日本語訳 JCOG 版
- 11) Peters GJ, Bergman AM, Ruiz van Haperen VW, et al.: Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo. *Semin Oncol* **22**: 72-79, 1995
- 12) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines version 1. 2011 Bladder Cancer, 2010
- 13) Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al.: Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* **100**: 1639-1645, 2004
- 14) Petrioli R, Frediani B, Manganelli A, et al.: Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients: a randomized phase II study. *Cancer* **77**: 344-351, 1996
- 15) Bellmunt J, Ribas A, Eres N, et al.: Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* **80**: 1966-1972, 1997
- 16) Dogliotti L, Carteni G, Siena S, et al.: Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase II trial. *Eur Urol* **52**: 134-141, 2007
- 17) De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al.: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* **27**: 5634-5639, 2009
- 18) Als AB, Sengelov L and Von Der Maase H: Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3- or 4-week schedule? *Acta Oncol* **47**: 110-119, 2008
- 19) Lorusso V, Manzione L, De Vita F, et al.: Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: a phase II multicenter trial. *J Urol* **164**: 53-56, 2000
- 20) Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al.: Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* **18**: 1921-1927, 2000
- 21) Moore MJ, Winquist EW, Murray N, et al.: Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* **17**: 2876-2881, 1999

(Received on June 11, 2012)

(Accepted on August 13, 2012)